

Ertapeneem võib vähendada valproehappe ravitoimet

Jana Lass¹, Kadri Tamme^{2,3}, Toomas Väli^{2,4}, Joel Starkopf³

Eesti Arst 2013;
92(3):152–154

Saabunud toimetusse:
20.12.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
04.01.2013
Avaldatud internetis:
31.03.2013

¹TÜ Kliinikumi apteek,
²Tartu Ülikool,
³TÜ Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik,
⁴TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Jana Lass,
Jana.Lass@kliinikum.ee

Võttesõnad:
siirdamisjärgne
immunosupressioon,
valproehape, ravimite
koostoime

47aastasel naisel teostati primaarse bili-aarse maksatsirroosi tõttu ortotoopne maksasiirdamine. Operatsioon kulges tavapäraselt. Siirdamise järel alustati immu-nosupressiivset ravi metüülprednisolooni ja basiliksimaabiga (Simulect), 5. postope-ratiivsest päevast jätkati metüülpredniso-looni, mükofenolaatmofetiili ja takroliimu-sega. Takroliimust annustati doosis, mis hoiaks plasmakontsentratsiooni vahemikus 10–15 ng/ml. Kasutatud takroliimuse annused 13–15 mg ööpäevas olid suuremad, kui ravimiomaduste kokkuvõttes (1) soovi-tatud (5–10 mg), kuid ravimi plasmakont-sentratsioon oli enamasti eesmärgiks seatu piires (min 9,7 ja maks. 19,7 ng/ml).

Nädal pärast siirdamist esines patsiendil generaliseerunud krampihoog. Tehti EEG, mis oli normipärane, epileptilisi avaldusi ei esinenud. Neuroloogi soovitusel alustati

antikonvulsiivset ravi valproaadiga (Orfiril, tbl) 300 mg p/o 2 korda ööpäevas. Samal ajal tekkis patsiendil bilirubiini ja kolestaasi näitajate progresseeruv tõus, mille põhju-sena diagnoositi 9. operatsioonijärgsel päeval ägedat äratõukereaktsiooni. Raviks rakendati edukalt glükokortikoide (metüül-prednisolooni 500 mg *pro die* 3 päeva).

8. ja 9. postoperatiivsel päeval esines patsiendil uuesti kahel korral generalisee-runud krampihoog. Esimene hoog möödus spontaanselt, teine diasepaami i/v manusta-mise järel. Tehti kompuutertomograafiline uuring peaaugust, ägedat ajukahjustust ei ilmestunud.

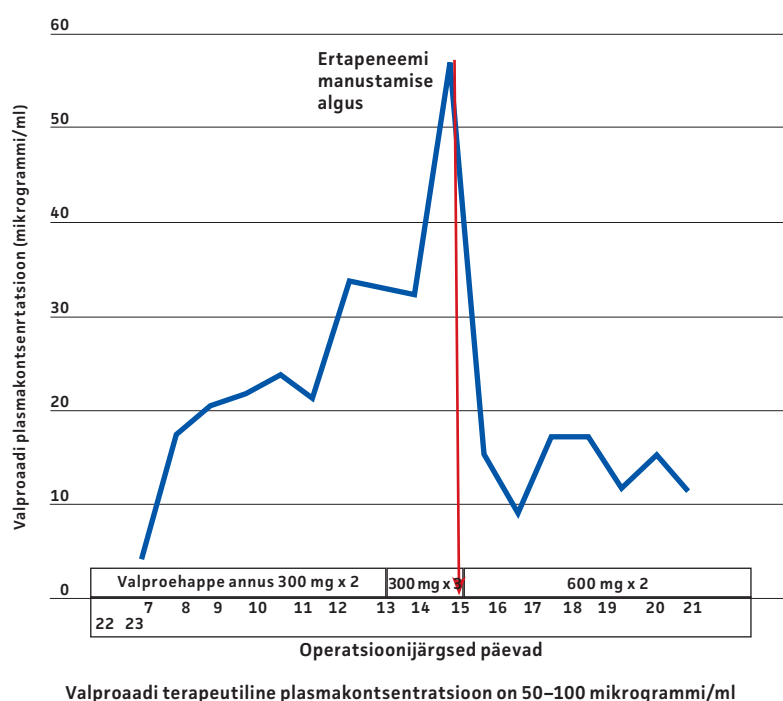
Alates 13. postoperatiivsest päevast suurendati väikse seerumikontsentratsiooni tõttu valproaadi annust, määrates 300 mg x 3 ja edasi 600 mg x 2 p/o. Valproaadi plasma-kontsentratsioon jõudis terapeutilisse vahe-mikku alles 16. postoperatiivseks päevaks (57,1 µg/ml, referentsväärtus 50–100 µg/ml). Samal päeval lisati raviskeemi ertapeneem trahheast isoleeritud *Klebsiella pneumoniae* tõttu. Järgmisel päeval langes valproaadi kontsentratsioon manustatavat annust muutmata vereplasmas taas allapoole tera-peutilist väärtust (vt joonis 1) ja jäi edaspidi soovitud tasemest madalamaks.

27. operatsioonijärgsel päeval lõpetati valproaadi manustamine, kuna ka ravimi väikse plasmakontsentratsiooni foonil epileptilisi avaldusi ei esinenud. Edaspidises haiguskulus krampihooge kordunud ei ole.

ARUTELU

Siirdamisjärgne immunosupressiivne ravi

Äratõukereaktsiooni vältimiseks manusta-takse patsiendile pärast elundi siirdamist immunosupressiivseid ravimeid. Enamasti kombineeritakse kaltsineuriini inhibiitoreid (tsüklosporiin A, takroliimus), antiprolife-ratiivseid ravimeid (mükofenolaatmofetiil, asatiopriin), glükokortikosteroide ning



Joonis 1. Valproehappe kontsentratsiooni muutused veres pärast ravi alustamist ertapeneemiga.

mõnikord ka mono- või polükloonaalseid antikehi (basiliksimaab) (2).

Siirdamisjärgsed neuroloogilised komplikatsioonid

Neuroloogilised komplikatsioonid pärast elundite siirdamist on sagedased, esinedes kuni 47%-l patsientidest (3). Esmakordsete epileptiliste hoogude esinemist maksa siirdamise järgsel perioodil on kirjeldatud 3–24%-l patsientidest (4, 5).

Siirdamisjärgseid närvisüsteemikahjustusi võivad põhjustada mitmed patogeneetilised tegurid: halvasti funktsioneeriv siirik või siiratud elundi äge äratõukereaktsioon, kujunenud ajuinfarkt või intrakraniaalne hemorraagia, samuti elektrolüütide tasakaaluhäired (hüponatreemia, hüpomagneesemia, hüpokaltseemia), hüpoglükeemia, infektsioonid või immunosupressandid (3).

Kaltsineuriini inhibiitorid põhjustavad pärast siirdamist epileptilisi hooge 1,5%-l kuni 6%-l patsientidest (2, 4, 5). Krambid tekivad enamasti 4 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Kaltsineuriini inhibiitoreid annustatakse, lähtudes ravimi kontsentratsioonist veres. Neurotoksiline toime võib avalduda ka juhul, kui kaltsineuriini inhibiitorite kontsentratsioon on terapeutilises vahemikus (2). Takroliimuse ja tsüklosporiini neurotoksilise toime mehhanism pole teada, kuid arvatavasti mängib olulist rolli mikrovaskulaarse või endoteeli düsfunktsiooni teke (6).

Kirjeldatud patsiendil ei esinenud elektrolüütide tasakaalu häireid ega hüpoglükeemiat, samuti ei olnud tegemist ägeda intrakraniaalse haigusega. Arvatavasti oli epileptiliste hoogude põhjuseks immunosupressiivne ravi takroliimusega koos transplantaadi ägeda äratõukereaktsiooniga. Äratõukereaktsiooni kupeerimise järel krambisündroom enam kordunud ei ole.

Valproehappe ja karbapeneemi koostoime

Valproehappel ja karbapeneemantibiootikumidel (meropeneem, imipeneem, ertapeneem) on kompleksne farmakokineetiline ja farmakodünaamiline koostoime, mille tõttu tuleb vältida nende ravimite samaaegset manustamist (7). Valproehappe terapeutiline toime sõltub tema plasmakontsentratsioonist, kuid karbapeneemide ja valproehappe samaaegsel manustamisel valproehappe plasmakontsentratsioon väheneb

kliiniliselt olulisel määral (8–10). Euroopa Raviameti ravimiohutuse tööühma andmetel väheneb valproaadi plasmakontsentratsioon 2 päeva jooksul alates karbapeneemidega ravi alustamisest 60–100% (11). Valproehappe plasmakontsentratsiooni jälgimise ja annuse kohandamise abil ei ole võimalik koostoimet mõjutada.

Valproehape metaboliseerub peamiselt maksas, biotransformatsioon leiab aset glükuroniseerimise ning beeta-, oomega- ja oomega-1-oksüdatsiooni teel. Valproehappe ja karbapeneemide koostoime mehhanism ei ole täpselt teada. Karbapeneemid võivad pärssida valproehappe absorptsiooni seedetrakti epiteelirakkude basolateraalsel membraanil, pärssida enterohepaatilist tsirkulatsiooni, suurendada valproehappe sisenemist erütrotsüütidesse või kiirendada valproaadi glükuroniseerimist maksas (12).

Valproehappe ja takroliimuse koostoime

Epilepsia ravis kasutatavad ravimid valproehape, fenütoiin, fenobarbitaal ja karbamasepiin indutseerivad tsütokroom P450 süsteemi ensüüme ning kiirendavad seega kaltsineuriini inhibiitorite metabolismi, mistõttu väheneb takroliimuse ja tsüklosporiini plasmakontsentratsioon. Kirjeldatud patsiendil väljendus see koostoime takroliimuse soovitatud annustest suuremate annuste vajaduses.

Maksatransplantatsioonijärgse perioodi krambilravi valikravimiks soovitatakse levetiratsetaami või gabapentiini, sest neid ei metaboliseerita maksas ning nende puhul ei esine kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid, mis oleksid seotud siirdamisjärgses perioodis kasutatavate ravimitega (2, 13). Levetiratsetaam on ravimiomaduste kokkuvõtte järgi näidustatud monoterapiaplane esmaselt diagnoositud epilepsiaga patsientidel alates 16 aasta vanusest partsiaalsete krambihhoogude raviks, olgu need hoo sisse koos sekundaarse generaliseerumisega või ilma (14). Gabapentiini kasutatakse täiendava ravimina partsiaalsete epilepsiahoogude raviks täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel ning monoterapiaplane partsiaalsete epilepsiahoogude raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel (15).

Kokkuvõtteks

Kirjeldatud ravijuhtum näitab, et kliinilises praktikas võivad esineda olukorrad, kus

osutub vajalikuks valproehappe, takroliimuse ja karbapeneemide samaaegne manustamine. Valproehape on elus esimest korda esinevate epileptiliste hoogude korral laialt kasutusel. Ravimi määramisel tuleb silmas pidada, et karbapeneemide samaaegsel manustamisel võib valproehappe plasmakontsentratsioon märkimisväärselt väheneda ning soovitatav raviefekt jääb saavutamata. Samuti võib valproehapel esineda koostoime takroliimuse ja mõnede teiste immunosupressantidega.

Kuigi epilepsiavastase ravimi valikul peaks ennekõike lähtuma epilepsiahoo tüübist, tuleb kindlasti arvestada ka ravimi farmakokineetilise profiiliga. Karbapeneemidega ja/või takroliimusega samaaegsel manustamisel tuleks krambiraviks valida minimaalselt maksaensüümide vahendusel metaboliseeruv ravim.

SUMMARY

Interaction between ertapenem and valproic acid

Jana Lass¹, Kadri Tamme^{2,3}, Toomas Väli^{2,4}, Joel Starkopf³

Seizures are among the neurologic complications following orthotopic liver transplantation. We present a case of a 47-year-old woman who developed generalized seizures after transplantation. One of the possible causal factor for her seizures could have been immunosuppressive treatment with the calcineurin inhibitor tacrolimus. The seizures were treated with valproic acid. Concomitantly, the carbapenem antibiotic ertapenem was administered. Interaction

occurred between ertapenem and valproic acid, which resulted in significantly reduced valproate plasma concentration. The mechanism of the interaction has not yet been elucidated. Concomitant use of carbapenems in patients taking valproic acid/sodium valproate is not recommended. Given the large magnitude and rapid time course of this interaction, monitoring of sodium valproate levels or making dose adjustments are unlikely to manage this interaction (11).

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Advagraf. Ravimi omaduste kokkuvõte http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121029124903/anx_124903_en.pdf.
2. Shepard PW, St. Louis EK. Seizure treatment in transplant patients. *Curr Treatm Opt Neurol* 2012;14:332–47.
3. Campagna F, Biancardi A, Cillo U, et al. Neurocognitive-neurological complications of liver transplantation: a review. *Metab Brain Dis* 2010;25:115–24.
4. Marco S, Cecilia F, Patrizia B. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2008;22:269–78.
5. Saner FH, Gensicke J, Damink SWMO, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor? *J Neurol* 2010;257:253–8.
6. Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Digestive Liver Dis* 2007;39:740–7.
7. Tobin JK, Golightly LK, Kick SD, et al. Valproic acid-carbapenem interaction: report of six cases and a review of the literature. *Drug Metabol Drug Interact* 2009;24:153–82.
8. Park MK, Lim KS, Kim TE, et al. Reduced valproic acid serum concentrations due to drug interactions with carbapenem antibiotics: overview of 6 cases. *Ther Drug Monit* 2012;34:599–603.
9. Liao FF, Huang YB, Chen CY. Decrease in serum valproic acid levels during treatment with ertapenem. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1260–4.
10. Miller AD, Ball AM, Bookstaver PB, Dornblaser EK, Bennett CL. Epileptogenic potential of carbapenem agents: mechanism of action, seizure rates, and clinical considerations. *Pharmacother* 2011;31:408–23.
11. EMA Monthly Report of Pharmacovigilance working party http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500069737.pdf 01.2010.
12. Bates D, Parkins M, Duggan K. Ertapenem-induced reduction in valproate levels: case report and review of the literature. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:315–22.
13. Dhar R, Human T. Central nervous system complications after transplantation. *Neurol Clin* 2011;29: 943–72.
14. Keppra, ravimiomaduste kokkuvõte www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf.
15. Neurontin, ravimiomaduste kokkuvõte http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_10183.pdf.

¹ Pharmacy of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia
² University of Tartu, Tartu, Estonia

³ Anesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

⁴ Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Jana Lass
jana.lass@kliinikum.ee

Keywords:
 posttransplantation immunosuppression, valproic acid, drug interaction